

胃癌組織の抗原性に就て

岡山大学医学部衛生学教室 (主任 結方教授)

専攻生 磯田 義明

(本編の要旨は第 61 回 (昭和 26 年 6 月 23 日) 第 62 回岡山医学会総会 (昭和 27 年 6 月 21 日) に於て発表せり。

[昭和 27 年 10 月 25 日受稿]

総 序

生活体を構成する臓器組織蛋白の血清学的性質殊に其の特異性に関しては、古くより多数の学者により多方面に互り研究された所である。抑々臓器及び組織の免疫学的特異性に関する研究は、其の端を Bordet¹⁾ (1899) 及び Tschistivitsdh²⁾ (1899) の尚氏の実験に始まり、Liepmann³⁾、Weichardt⁴⁾ 氏等により、沈降反応に吸収試験の併用により、胎盤組織の特異性を証明した。其の後相続いで諸臓器の特異沈降素に関する研究が行はれた。

しかし臓器特異性抗原の抗原力は甚だ微弱であつて、この微弱な臓器特異性抗原中に含まれていると思はれる。悪性腫瘍の特異性抗

原の存在の証明は極めて困難な仕事で、現在まで多数の学者が之を証明せんと努力し、或る学者は之の存在を肯定し、或る学者に之を否定し未だ確かな決定を見ていない所である。

しかし近時免疫学の研究は益々進んで、凍結法、Adjuvant, Homogeneiser, Adorsorbin 等の使用による免疫法の改良、竝に反応検索の法大いに研究され、緒方教授⁵⁾ の稀釈沈降反応の研究あり、所謂結合帯の利用による沈降素価の決定等により、一段の進歩をとげるにいたつた。茲に、余は以上の諸研究を応用し、胃癌組織を主とし、胃組織を対照とし、其の他胃潰瘍、乳癌、子宮癌及び直腸癌組織の抗原性について、種々実験し興味ある成績を得たので茲に報告する次第である。

第 一 編

胃癌、胃及び胃潰瘍組織の抗原性の差異に就ての実験

第一章 緒 言

悪性腫瘍特に胃癌組織の血清学的研究は、古くより診断の目的で、多数の研究があり、或は胃癌患者の血清に特異性を求め、或は胃癌組織に特異性抗原を求め、或る者は之を肯定し、或る者は之の存在を否定している。即ち Engel⁶⁾ 及び Kullmann⁷⁾ 等は悪性腫瘍の特異性抗体の産生を否定し、Kelling⁸⁾ は腫瘍蛋白は母体に対し異物的関係にあり、特異性抗体の産生を肯定している。

本邦に於ては、山本⁹⁾、松浦¹⁰⁾ 等は胃癌の特異性抗原の存在を肯定し、青本¹¹⁾、岡¹²⁾ 等は之を否定している。

私は胃癌組織、胃組織及び胃潰瘍組織を用ひて、種々の免疫方法、種々の沈降反応を応用して、次に記述する様な成績を得たので、諸賢の御批判を乞う次第である。

第二章 実験方法竝に実験材料

1) 試験動物

1.8kg より3.85kg までの成熟家兎を選び、免疫を行つた。

2) 免疫原の作成

a. 手術により摘出した、胃癌組織の中心部を取り、出来だけ血管を除去し、之を剪刀にて細切し、流水中にて一昼夜水洗して白色を呈するに至らしめる。之をガーゼに包んで

水分を充分に除去する。そして乳鉢にて磨りつぶして粥状にする。

1. 上記粥状組織 1gr に対して生理的食塩水 10c.c の割に加へ、60°C 温槽中に 1 時間入れ、遠心器にかけ固形分を除き、5%石炭酸を 0.5%の割合に加へ氷室中に保存す。

2. 上記粥状組織を氷と食塩を利用して凍結せしめ、直ちに 60°C 温槽中に入れて融解せしめ、この操作を 4 回繰返へし、終つて組織 1gr. に対して生理的食塩水 10c.c. の割に加へ 60°C 温槽中に 1 時間入れ、遠心器にかけて固形分を除去し、5%石炭酸を 0.5%の割合に加へて氷室中に保存する。

3. 2 の操作中、凍結せしめる前に、粥状組織を Homogeneiser にかけて、以後は 2 と同様の操作の下に作成する。

以上作成せる免疫原を胃癌抗原と略称する。

b. 幽閉狹塞、胃潰瘍にて手術により摘出した胃を利用し、正常と思はれる胃の一部及び潰瘍の硬結部を取り、血管及び漿膜を出来るだけ除去し、剪刀にて細切し、流水中にて一昼夜水洗し白色を呈するに至らしむ。之をガーゼに包んで水分を充分に除去し乳鉢にて磨りつぶし粥状組織とする。

以下胃癌組織と同様の操作により免疫原を作り、之を夫々胃抗原及び胃潰瘍抗原と称する。

3) 反応原

上記免疫原をズルホサルチル酸法により、8 倍稀釈迄陽性になる様に稀釈調整して使用した。

4) 組織液の濃度

免疫原には原液をそのまま使用し、反応原には、濃度を一定ならしめることは、成績判定の上に必要なので、上記の如く調整した。尙吸収試験の際の吸収原には原液を使用した。

5) 免疫方法

a. 一般に行はれている方法

免疫原を 3.c.c. づつ家兎耳静脈内に 2~3 日毎に 4~7 回注射し、4~7 日後に採血し血清を分離す。

b. Adjuvant を用ひ方法

免疫原 2.c.c. に無菌流動パラフィン 3.c.c. 無菌無水ラノリン 2.c.c. を加へ、乳鉢にて充分に混和して、家兎大腿筋中に 5.c.c. を注射し、二週間目に、同じ免疫原の原液を 3.c.c. 耳静脈に注射し、一週間後に採血し血清を分離す。

c. Adsorbin を用ひる方法

免疫原 10c.c. に対し Adsorbin 0.2gr を加へ、蛋白質を充分吸着せしめ、使用に際しては、よく振盪して、1c.c. づつ家兎耳静脈に隔日に 10 回注射し、4 日後に採血し血清を分離す。

6) 検査術式

a. 沈降反応

沈降素証明は次の 2 方法を選び、成績判定には教室の観察法に依り重層後 15 分迄に白輪の生じたものを \equiv 、30 分迄に生じたものを \equiv 、1 時迄に生じたものを \equiv 、2 時間迄に生じたものを \equiv とし、尙白輪を生じないものを $-$ とした。

1. Uhlenhuth 氏原法

現今に於て尙ほ広く用ひられている抗原稀釈重層法であつて、免疫血清に、階段的に稀釈した抗原を重層し、輪環反応を以て沈降素価を測定する方法である上記の如く 2 時間観察。

2. 緒方氏稀釈沈降反応

沈降素血清を 1%アラビヤゴム食塩水溶液又は 10%海狸血清にて稀釈し、之に各種濃度の抗原を重層し、輪環法により検する時、或る特定濃度の抗原溶液のみが最も良く高度稀釈の免疫血清と反応する。この場合其の特定濃度の抗原を称して結合帯 (Bindungs zone) と云ひ、この結合帯と反応する免疫血清の最高稀釈度を称して、稀釈沈降素価 (Verdunnungstiter) と云ふ。之が即ち免疫血清中の沈降素量を現はすものである。

本実験に於ては免疫血清の稀釈には 1%アラビヤゴム食塩水溶液を使用した。

b. 吸収試験

吸収試験には、試験管内飽和吸収法並に、

生体内飽和吸収法を応用した。

詳細は各項に於て記載する。

第三章 実験成績

第一節 胃癌組織と胃組織の抗原性

第一項 粥状組織 1g. に対し生理的食塩水 10c.c. を加へ、之の上清を家兔耳静脈に注射する方法

1号家兔(2.0kg) 3日毎に4回胃抗原を3c.c. づつ耳静脈内に注射し、1週間後に採血、血清と分離す。之を1号血清と称する。(以下同様に略称する)

2号家兔(2.2kg), 同様の方法で胃癌抗原を注射、採血血清を分離す。

3号家兔(1.9kg). 同様に胃抗原を7回注射、採血、血清を分離す。

4号家兔(2.3kg). 同様に胃癌抗原を7回注射、採血、血清を分離す。

Uhlenhuth 氏法

1号, 2号, 3号及び4号血清と胃抗原及び胃癌抗原との相互関係を Uhlenhuth 氏法により実験するに、表1, 表2の如く、1号血清は胃及び胃癌抗原に対して共に1:32まで陽性、2号血清は共に1:16まで陽性、3号血清及び4号血清は夫々共に1:64まで陽性であつて、胃及び胃癌免疫血清に差異なく、胃癌抗原に特異性を認めることは出来ない。

表 1

胃抗原 免疫血清	胃抗原						
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
1号血清	卅	卅	卅	卅	+	-	-
2号血清	卅	卅	卅	+	-	-	-
3号血清	卅	卅	卅	卅	卅	+	-
4号血清	卅	卅	卅	卅	卅	+	-

表 2

胃癌抗原 免疫血清	胃癌抗原						
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
1号血清	卅	卅	卅	卅	+	-	-
2号血清	卅	卅	卅	卅	-	-	-
3号血清	卅	卅	卅	卅	卅	+	-
4号血清	卅	卅	卅	卅	卅	+	-

b. 緒方氏稀釈法

1号及び2号血清の胃及び胃癌抗に対する相互関係を緒方氏法により実験するに、表3, 表4の如く、稀釈沈降素価は1号血清は、胃抗原に対して1:100胃癌抗原に対して1:50にして、同種の抗原に対して明かに高価に産生されている。此の関係は2号血清に於ても同様であつて、2号血清は胃抗原に対して1:50, 胃癌抗原に対しては1:100である。

表 3

1号血清		稀釈沈降素価					
		1:10	1:25	1:50	1:100	1:250	1:500
胃抗原	1:1	卅	卅	卅	±	-	-
	1:4	卅	卅	卅	+	-	-
	1:8	卅	卅	-	-	-	-
胃癌抗原	1:1	卅	卅	+	-	-	-
	1:4	卅	卅	卅	-	-	-
	1:8	卅	+	-	-	-	-

表 4

2号血清		稀釈沈降素価					
		1:10	1:25	1:50	1:100	1:250	1:500
胃抗原	1:1	卅	卅	卅	-	-	-
	1:4	卅	卅	卅	-	-	-
	1:8	卅	卅	-	-	-	-
胃癌抗原	1:1	卅	卅	+	+	-	-
	1:4	卅	卅	卅	+	-	-
	1:8	卅	+	-	-	-	-

以上よりして、胃及び胃癌抗原の間には何らかの抗原性に差異のあることを予想させる。

c. 試験管内飽和吸収法

諸蛋白鑑別の目的で Kister と Weichart¹³⁾, V. Dungen¹⁴⁾, Ascoli¹⁵⁾ 氏等により、試験管内飽和吸収法が提唱されて以来、該吸収法は幾多の先進学者 (Liepmanu, Mertens¹⁶⁾, Pfeifer, Hectoen¹⁷⁾, Strube¹⁸⁾) により諸般の実験に應用された。然し試験管内に於て飽和吸収法を行ふ時は、或は主副沈降素共に吸収されて反応を呈しない事あり、主沈降素を著明に低下せしめ、而も副沈降素を完全に除去すること

が出来ないことあり、絶対的特異性沈降素の作製は仲々困難で、高価な特異性免疫血清を得ることは不可能とされている。余は試験管内飽和吸収法を行ふ時、適当量の抗原と混和し、37°C 孵卵器中に2時間收置し、24時間氷室中に保存して完全に吸収されたことを確認して後、遠心器にかけ、上清を取つて試験した。

1. 1号及び3号血清には胃癌抗原を加へて上記の如く試験管内飽和吸収を行ひ、胃抗原との間に沈降反応を行ふに、表5の如き成績を得た。

表 5

血清 (吸収)	胃抗原					対 照 胃癌抗原	
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:2	1:4
1号血清	卅	卅	-	-	-	卅	-
3号血清	卅	卅	+	-	-	卅	±

2. 2号及び4号血清には胃抗原を加へて、上記の如く吸収を行ひ、胃癌抗原との間に沈降反応を行ふに、表6の如き成績を得た。即ち表5, 6に示めされる如く、胃抗原と胃癌抗原の間にはお互に相手に含まれていない抗

表 6

血清 (吸収)	胃癌抗原					対 照 胃 抗 原	
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:2	1:4
2号血清	卅	卅	卅	-	-	卅	-
4号血清	卅	卅	卅	-	-	卅	-

原があり、僅かではあるが特異性の存在を予想せしむるも、存在を確実に証明することは出来ない。尙兩吸収試験に於て、対照も尙陽性を示めしているが、之を完全に吸収すると、主沈降素と思はれる特異性抗原（存在すると仮定して）も消失して反応を全然認めなくなり、吸収試験では特異性沈降素を作ることが出来なかつた。

第二項

粥状組織を凍結と60°C 温槽中の融降を4回繰り返へし、生理的食塩水水溶液とした抗原を家兎耳静脈に注射して免疫する法。

5号家兎(3.0kg) 上記胃癌抗原を3.0c.c. づつ3日毎に4回注射し、1週間後採血し血清を分離す。

6号家兎(2.4kg) 上記胃抗原を5号家兎と同様に注射して、採血し血清を分離す。

上記免疫原を作成する道程中ホモゲナイザー(Homogeneiser) を使用して、之れにより家兎を免疫する法。

7号家兎(2.3kg) 上記胃癌抗原3.c.c. づつ3日毎に7回耳静脈に注射し、1週後採血し、血清を分離す。

8号家兎(1.9kg) 上記胃抗原を同様の方法で注射し、血清を分離す。

a. 5, 6, 7, 8号血清と胃癌抗原及び胃抗原との間の相互関係をUhlenhuth氏法により実験するに、表7, 表8の如く、Uhlenhuth氏法によりては胃癌抗原及び胃抗原の間に抗原性に差異を認むることは出来ない。

表 7

免疫血清	胃癌抗原						
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
5号血清	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
6 "	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
7 "	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+
8 "	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+

表 8

免疫血清	胃抗原						
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
5号血清	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
6 "	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
7 "	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+
8 "	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+

しかし凍結法及び Homogeneiser の使用により相当高価の免疫血清を得ることが出来た。

b. 緒方氏稀釈法により、5, 6, 7, 8号血清と胃癌抗原及び胃抗原との間の相互関係を見るに、表9, 表10, 表11, 表12, の如く、第一次の実験と殆んど同様の成績で、胃及び胃癌抗原の間に何らかの抗原性の差異の存在を予想させる。

表 9

	5号血清						
	1:10	1:25	1:50	1:100	1:250	1:500	
胃抗原	1:1	卍	卍	卍	-	-	-
	1:4	卍	卍	卍	-	-	-
	1:8	卍	卍	-	-	-	-
胃癌抗原	1:1	卍	卍	卍	+	-	-
	1:4	卍	卍	卍	卍	-	-
	1:8	卍	卍	+	-	-	-

表 10

	6号血清						
	1:10	1:25	1:50	1:100	1:250	1:500	
胃抗原	1:1	卍	卍	卍	+	-	-
	1:4	卍	卍	卍	+	-	-
	1:8	卍	卍	+	-	-	-
胃癌抗原	1:1	卍	卍	+	-	-	-
	1:4	卍	卍	+	-	-	-
	1:8	卍	卍	-	-	-	-

表 11

	7号血清						
	1:10	1:25	1:50	1:100	1:250	1:500	
胃抗原	1:1	卍	卍	+	-	-	-
	1:4	卍	卍	卍	-	-	-
	1:8	卍	+	-	-	-	-
胃癌抗原	1:1	卍	卍	卍	+	-	-
	1:4	卍	卍	卍	卍	-	-
	1:8	卍	卍	+	-	-	-

表 12

	8号血清						
	1:10	1:25	1:50	1:100	1:250	1:500	
胃抗原	1:1	卍	卍	卍	+	-	-
	1:4	卍	卍	卍	+	-	-
	1:8	卍	卍	+	-	-	-
胃癌抗原	1:1	卍	卍	卍	-	-	-
	1:4	卍	卍	+	-	-	-
	1:8	卍	卍	-	-	-	-

c. 試験管内飽和吸収法

1. 5号及び7号血清に胃抗原を加えて2時間孵卵器中に入れ完全に吸収した後に、24時間氷室中に放置、胃癌抗原との間の沈降反応を見るに表13の如く、胃癌免疫血清中より、

表 13

血清 (吸収)	胃癌抗原					対照 胃抗原	
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:2	1:4
	5号血清	卍	卍	+	-	-	-
7号血清	卍	卍	+	-	-	-	-

胃抗原に対する抗体を完全に除去しても尚ほ胃癌抗原に対して反応する。即ち胃癌抗原特異の抗原性の存在を示めている。

2. 6号及び8号血清に胃癌抗原を加えて、2時間孵卵器中に入れ完全に吸収した後に、24時間氷室中に放置、胃抗原との間の沈降反応を見るに表14の如く、完全吸収後も尚反応あり、胃癌組織中には胃組織が破壊されて、一部或る抗原物質が消失しているのではないかと想像される。

表 14

血清 (吸収)	胃抗原					対照 胃癌抗原	
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:2	1:4
	6号血清	卍	+	+	-	-	-
8号血清	卍	卍	+	-	-	-	-

第三項

Adjuvant として無水ラノリン、流動パラフィンを使用する方法。

9号家兔(2.7kg) 胃癌抗原 2.c.c. 無菌流動パラフィン 3c.c. 無菌無水ラノリン 2.c.c. を乳鉢にてよく混和して、5.c.c. を大腿筋内に注射し、2週間後更に胃癌抗原 3c.c. を耳静脈に注射し、1週間後採血、血清を分離した。

10号家兔(2.3kg) 胃抗原にて同様の方法で免疫し採血、血清を分離した。

11号家兔(2.4kg) 胃癌抗原にて同様の方法で免疫し、採血、血清を分離した。

12号家兔(2.3kg) 胃抗原にて同様の方法で免疫し、採血、血清を分離した。

a. Uhlenhuth 氏法。

9, 10, 11, 12号血清と胃癌及び胃抗原との間の関係を Uhlenhuth 氏法により実験するに、表15, 16の如し。此をもつて抗原性に差異を認ることが出来ないことは第一、第二

表 15

胃癌抗原	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
免疫血清							
9号血清	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
10 "	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
11 "	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
12 "	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-

表 16

胃抗原	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
免疫血清							
9号血清	卅	卅	卅	卅	+	+	-
10 "	卅	卅	卅	卅	+	+	-
11 "	卅	卅	卅	卅	卅	+	-
12 "	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-

項と同じである。

しかし Adjuvant を使用することにより、簡単にしてしかも相当高価な免疫血清を得ることが出来た。将来大いに利用価値あるものと思はれる。尙 Adjuvant としてペニシリンの油性の物を使用して効果を得たと云ふ人あり。

b. 緒方氏法。

9, 10, 11, 12 号血清と胃及び胃癌抗原と相互関係を緒方氏法により実験するに表 17, 18, 19, 20 の如く、第一項及び第二項の緒方氏法と同様の成績を得た。

表 17

9号血清	1:10	1:25	1:50	1:100	1:250	1:500
胃癌抗原	1:1 卅	1:4 卅	1:8 卅	1:16 卅	1:32 卅	1:64 卅
胃抗原	1:1 卅	1:4 卅	1:8 卅	1:16 卅	1:32 卅	1:64 卅

表 18

10号血清	1:10	1:25	1:50	1:100	1:250	1:500
胃癌抗原	1:1 卅	1:4 卅	1:8 卅	1:16 卅	1:32 卅	1:64 卅
胃抗原	1:1 卅	1:4 卅	1:8 卅	1:16 卅	1:32 卅	1:64 卅

表 19

11号血清	1:10	1:25	1:50	1:100	1:250	1:500
胃癌抗原	1:1 卅	1:4 卅	1:8 卅	1:16 卅	1:32 卅	1:64 卅
胃抗原	1:1 卅	1:4 卅	1:8 卅	1:16 卅	1:32 卅	1:64 卅

表 20

12号血清	1:10	1:25	1:50	1:100	1:250	1:500
胃癌抗原	1:1 卅	1:4 卅	1:8 卅	1:16 卅	1:32 卅	1:64 卅
胃抗原	1:1 卅	1:4 卅	1:8 卅	1:16 卅	1:32 卅	1:64 卅

c. 試験管内飽和吸収法

1, 11 号血清を胃抗原により、第二項に於けると同様の方法で吸収し、胃癌抗原との間の沈降反応を見るに、表 21 の如く、尙抗原の 1:8 まで反応を示めし、胃癌組織の特異性抗原の存在を示めしている。

表 21

胃癌抗原	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	対照胃抗原	
						1:2	1:4
9号血清	卅	卅	卅	-	-	-	-
11号血清	卅	卅	卅	-	-	-	-

2, 10, 12 号血清を胃癌抗原により、第二項と同様な方法で吸収し、胃抗原との間の沈降反応を見るに、表 22 の如く、尙抗原の 1:4 迄反応を示めし、胃抗原は胃癌抗原に無い或る抗原物質を有していることを示めしている。

表 22

胃抗原	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	対照胃癌抗原	
						1:2	1:4
10号血清	卅	卅	卅	-	-	-	-
12号血清	卅	卅	卅	-	-	-	-

第四項 生体内飽和吸収法

V. Dungen¹⁹⁾, 操²⁰⁾, 須賀²¹⁾ 氏等は色々の実験の結果、家兎生体内に於ても試験管内飽和吸収法と同様に、副沈降素を完全に吸収することに成功し、各種臓器の免疫学的特異性を証明するのに役立たしめた。

余は以上の実験を応用して次の如き成績を得た。即ち第三項と同様の方法にて、Adjuvantを用ひ、胃癌抗原にて免疫した、13号家兎(2.8kg)(Uhlehuth氏法にて抗原稀釈1:64まで陽性)を先づ胃抗原2.c.c.を腹腔内に注射して除感作し、1時間後に更に1.c.c.を耳静脈に注射し、其の後30分づつの間隔を以て2c.c., 2c.c., 2c.c., 3.c.c.,(総量12c.c.)の胃抗原を耳静脈に注射し、最後の注射より1時間後に採血、血清を分離し、胃抗原及び胃癌抗原との間に、緒方氏稀釈法により表23, 24の如き成績を得た。即ち胃抗原に対しては、Uhlehuth氏法に依る効価1:4, 稀釈価1:10なるに比較して、胃癌抗原に対しては、効果は1:16, 稀釈価1:50にして相当の差を認むるも、完全に胃抗原を吸収することは困難で、絶体的特異性免疫血清を得ることは出来なかつた。

第五項 特殊免疫法

上述せる様な特殊飽和吸収法に依らず、或

表 23

免疫血清		or	1:10	1:25	1:50	1:100	1:250
胃抗原							
or.		+	+	-	-	-	-
1:4		+	+	-	-	-	-
1:8		-	-	-	-	-	-
1:16		-	-	-	-	-	-
1:64		-	-	-	-	-	-

表 24

免疫血清		or	1:10	1:25	1:50	1:100	1:250
胃癌抗原							
or.		+	+	+	+	-	-
1:4		+	+	+	+	-	-
1:8		+	+	-	-	-	-
1:16		+	-	-	-	-	-
1:64		-	-	-	-	-	-

は免疫法を改良し、或は抗原に種々な操作を加へて、比較的或は絶對的特異性ある免疫血清を得んとして種々の先人の業績がある。

即ち Uhlenhuth²²⁾ 氏は交叉免疫法により、Obermyer und Pick²³⁾ 氏等は煮沸蛋白にて処置した免疫血清を用ひ、Fornet und Müller は加熱した抗原を用ひ夫々一定の良成績を得ている。加熱抗原を用ひて免疫血清を作れば免疫価最も高く、且特異性が最も強く現はれると云はれている。今井²⁴⁾ 氏は海狸血清免疫家兎血清と海狸血清との間沈降物をもつて家兎を免疫すると、より特異性の強い血清を得ることが出来ると述べている。奥田²⁵⁾ 氏は副沈降原で副沈降素を完全に吸収した免疫血清に免疫原を加へて得た沈降物にて家兎を免疫して比較的特異性免疫血清を得た。

以上諸先人の実験を応用して次の如き成績を得た。

a. 胃抗原及び胃癌抗原を煮沸20分間して、その沈澱物を前述の Adjuvant を利用して夫々14号(2.5kg) 15号(2.6kg) 家兎を免疫して得た血清を Uhlenhuth 氏法により実験して表25表26の如き成績を得た。

表 25

胃抗原	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
14号血清	+	+	+	+	+	-	-
15号血清	+	+	+	+	+	-	-

表 26

胃癌抗原	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
14号血清	+	+	+	+	+	-	-
15号血清	+	+	+	+	+	+	+

即ち胃癌抗原と胃抗原との間には僅かながら比較的特異性のあることを示めしている。

b. 11号胃癌免疫血に胃癌抗原を充分に加へ2時間37°C 孵卵器中に入れ後2昼夜氷室中に放置し、之を遠心沈澱して上清を捨て、沈澱物を生理的食塩水を加へてよく振盪し、再び遠心沈澱する。之を三回繰へして得に沈澱

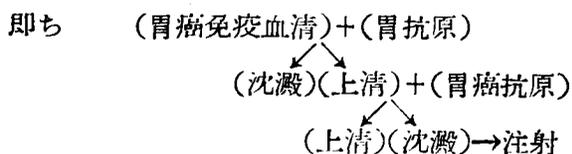
物の生理的食塩水浮遊液を 3c.c. づつ 16 号家兔 (3.85kg) の耳静脈に 2 日毎に 5 回注射し、1 週間後に採血、血清を分離し、この 16 号血清と胃癌抗原及び胃抗原との間の相互関係を、Uhlenhuth 氏法、緒方氏法により実験するに、表 27 の如き成績を得た。

表 27

16号血清 抗 原		1:1	1:10	1:25	1:50	1:100	1:250
		胃 癌 抗 原	1: 1	卍	卍	卍	+
	1: 4	卍	卍	卍	卍	-	-
	1: 8	卍	卍	+	-	-	-
	1: 32	卍	卍	-	-	-	-
	1: 64	+	+	-	-	-	-
	1:128	-	-	-	-	-	-
胃 抗 原	1: 1	卍	卍	±	-	-	-
	1: 4	卍	卍	+	-	-	-
	1: 8	卍	卍	-	-	-	-
	1: 32	+	+	-	-	-	-
	1: 64	-	-	-	-	-	-
	1:128	-	-	-	-	-	-

即ち a. と同様に胃癌抗原と胃抗原との間には僅かながら比較的特異性のあることを示めしている。

c. 9号胃癌免疫血清に胃抗原を加へ、2時間 27°C 孵卵器中に入れ物 2 昼夜氷室中に放置し、上清と胃抗原との間に沈降反応の起らないことを確め、遠心沈澱し、上清のみを他の試験管に入れ、更に胃癌抗原を加へ、2時間孵卵器に入れ、更に氷室中に 2 昼夜放置して之を遠心沈澱して上清を捨て、沈降物を生理的食塩水にて十分に洗滌する。以上を簡単に書くと次の如し。



以上により得た沈降物は 9 号血清を 20c.c. も使用したにもかかわらず、極めて微量のために特殊免疫法として、アドソルピンを使用した。

即ち該沈降物生理的食塩水浮遊液に 0.2g

のアドソルピンを加へよく振盪して、1.c.c. づつ毎日 10 回 17 号家兔 (2.1kg) の耳静脈に注射し、4 日後に採血、血清を分離して、之と胃癌抗原及び胃抗原との間の関係を Uhlenhuth 氏法及び緒方氏法にて実験して表 28 の成績を得た。

表 28

17号血清 抗 原		1:1	1:10	1:25	1:50	1:100	1:250
		胃 癌 抗 原	1: 1	卍	卍	卍	卍
	1: 4	卍	卍	卍	卍	+	-
	1: 8	卍	卍	卍	-	-	-
	1: 32	卍	卍	-	-	-	-
	1: 64	卍	+	-	-	-	-
	1:128	-	-	-	-	-	-
胃 抗 原	1: 1	卍	卍	卍	+	-	-
	1: 4	卍	卍	卍	+	-	-
	1: 8	卍	卍	-	-	-	-
	1: 32	-	-	-	-	-	-
	1: 64	-	-	-	-	-	-
	1:128	-	-	-	-	-	-

即ち、之実験によりて作られた血清は当然、胃抗原と反応しないと思はれたのに尙相当の反応あり、絶体的特異性免疫血清を作製することが出来なかつた。

今井²⁴⁾、奥田²⁵⁾、西沢²⁶⁾氏等も此と同様な関係の成績を得ていて、沈降物には尙吸着せる副抗原があり、之が沈降原的な作用をなすために以上の如き結果を得るのであると云つてゐる。要するに、之様な特殊抗原を使用して免疫を行つても、特異性は左程著明でなく、絶対的特異性免疫血清を得ることは困難である。

しかし普通抗原とは異り明かに差異は示めしている。

第六項 反応原を化学的及び物理的に処理しての沈降反応

a. 化学的処理

3.c.c. の胃癌抗原に 4% NaOH 3.c.c. を加へ 100°C の温槽中にて 30 分間加熱し、之に 4% HCl を 3.c.c. 加へて中和濾過して濾液を抗原として使用し、5号胃癌免疫血清及び

6号胃免疫血清との間の関係を Uhlenhuth 氏法により実験して表 29 の如き成績を得た。

29 表

血清	濃液	1:1	1:2	1:4	1:8
5号血清		-	-	-	-
6号血清		-	-	-	-

即ち何れにも全然反応せずして、抗原は完全に破壊されたことを示めている。

b. 胃癌抗原を 80°C, 100°C, 115°C にて1時間加熱し、蛋白を凝固せしめこれを遠心沈澱して上清を取り、5号血清及び6号血清との間に Uhlenhuth 氏法により沈澱反応を行ひ、同時にズルホサルチル酸法により蛋白量を測定して、表 30 の如き成績を得た。

即ちズルホサルチル酸法による蛋白量の低下と共に効価は低下し、之によつては特異性を高めることは出来なかつた。

3 0 表

抗原處理度	胃癌抗原	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
室溫	5号血清(癌)	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-
	6号血清(胃)	卅	卅	卅	卅	卅	+	-
	ズルホ	+	+	+	+	-	-	-
80°C	5号血清	卅	卅	卅	-	-	-	-
	6号血清	卅	卅	+	-	-	-	-
	ズルホ	+	+	-	-	-	-	-
100°C	5号血清	卅	卅	-	-	-	-	-
	6号血清	卅	+	-	-	-	-	-
	ズルホ	+	-	-	-	-	-	-
115°C	5号血清	卅	-	-	-	-	-	-
	6号血清	卅	-	-	-	-	-	-
	ズルホ	+	-	-	-	-	-	-

第二節 胃潰瘍組織と胃及び胃癌組織との抗原性の関係に就て

第一節に於て胃組織及び胃癌組織にお互に抗原性に特異性のあることを述べた。

第二節に於ては胃潰瘍組織にも胃癌組織と同様に、又別な特異性抗原があるかどうかを実験した。この実験に対する文献は見出すことが出来なかつた。

材料は胃潰瘍にて手術により摘出した胃より潰瘍部の週辺の硬結部を取り、前述のホモゲナイザー及び凍結法を使用して組織浸出液を作り、胃潰瘍抗原と称する。

第一項 胃潰瘍組織と胃組織

18号家兎(2.5kg)及び19号家兎(2.8kg)を前述せる Adjuvant 利用の方法により胃潰瘍抗原により免疫し、採血、血清を分離す。

18号、19号血清及び10号胃免疫血清と胃潰瘍及び胃抗原との間の相互関係を実験する

に、次の如き成績であつた。

a. Uhlenhuth 氏法

表 31, 32 に示めされるごとく胃潰瘍及び胃組織には抗原性に差異認めることは出来ない。

表 31

胃潰瘍抗原	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
18号、19号血清	卅	卅	卅	卅	+	+	-
10号血清	卅	卅	卅	卅	卅	+	-

表 32

胃抗原	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
18号、19号血清	卅	卅	卅	卅	+	+	-
10号血清	卅	卅	卅	卅	卅	+	-

b. 緒方氏法

表 33 及び表 34 に示めされる如く Uhlen-

huth 氏法同様に抗原性に差異を認めない。

表 33

18号血清		1:10	1:25	1:50	1:100	1:250	1:500
		胃抗	1:1	卍	卍	卍	+
潰瘍	1:4	卍	卍	卍	+	-	-
瘍原	1:8	卍	卍	-	-	-	-
胃抗原	1:1	卍	卍	卍	±	-	-
	1:4	卍	卍	卍	+	-	-
	1:8	卍	+	+	-	-	-

表 34

10号血清		1:10	1:25	1:50	1:100	1:250	1:500
		胃抗	1:1	卍	卍	卍	+
潰瘍	1:4	卍	卍	卍	+	-	-
瘍原	1:8	卍	+	-	-	-	-
胃抗原	1:1	卍	卍	卍	+	-	-
	1:4	卍	卍	卍	+	-	-
	1:8	卍	卍	-	-	-	-

c. 試験管内飽和吸収法

18号及19号血清は胃抗原にて、10号血清は胃潰瘍抗原にて十分に試験管内にて吸収し、夫々胃潰瘍抗原、胃抗原の間の沈降反応を見るに表25、36の如き成績を得た。

即ちお互に完全に吸収されて、反応を全然しめさない。

表 35

血清(吸収)	胃潰瘍抗原		対照抗原	
	1:2	1:4	1:2	1:4
	18号血清	-	-	-
19号 "	-	-	-	-

表 36

血清(吸収)	胃抗原		対照胃潰瘍抗原	
	1:2	1:4	1:2	1:4
	10号血清	-	-	-

以上 Uhlenhuth 氏法よりも、又緒方氏法及び試験管内飽和吸収法に依るも、胃潰瘍組織及び胃組織の間に差異を認めることは出来ない。

第二項 胃潰瘍組織と胃癌組織

18号、19号血清及び11号胃癌免疫血清と胃潰瘍及び胃癌抗原との間の相互関係を実験して次の如き成績を得た。

a. Uhlenhuth 氏法

表37、38の如く胃潰瘍組織及び胃癌組織の間には抗原性に差異を認むることは出来ない。

表 37

胃潰瘍抗原	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
	18号血清	卍	卍	卍	卍	卍	+
19号血清	卍	卍	卍	卍	卍	+	-
11号血清	卍	卍	卍	卍	卍	+	-

表 38

胃癌抗原	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
	18号血清	卍	卍	卍	卍	卍	+
19号血清	卍	卍	卍	卍	卍	+	-
11号血清	卍	卍	卍	卍	卍	+	-

b. 緒方氏法

表39、40に示めされる如く、前述の胃癌及び胃組織との間に現はれたと同様の差異を認める。

表 39

18号血清		1:10	1:25	1:50	1:100	1:250	1:500
		胃抗	1:1	卍	卍	卍	+
潰瘍	1:4	卍	卍	卍	+	-	-
瘍原	1:8	卍	卍	-	-	-	-
胃癌抗原	1:1	卍	卍	+	-	-	-
	1:4	卍	卍	+	-	-	-
	1:8	卍	+	-	-	-	-

表 40

11号血清		1:10	1:25	1:50	1:100	1:250	1:500
		胃抗	1:1	卍	卍	+	-
潰瘍	1:4	卍	卍	+	-	-	
瘍原	1:8	卍	-	-	-	-	
胃癌抗原	1:1	卍	卍	卍	+	-	
	1:4	卍	卍	卍	+	-	
	1:8	卍	+	-	-	-	

c. 試験管内飽和吸収法

18号及び19号血清は胃癌抗原にて、10号血清は胃潰瘍抗原にて十分に試験管内にて吸収し、夫々胃潰瘍抗原、胃癌抗原との間の沈降反応を見るに、表 41, 42 の如き成績を得た。

表 41

血清 (吸収)	胃潰瘍抗原					対 照 胃癌抗原	
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:2	1:4
18号血清	卅	卅	+	-	-	-	-
19号血清	卅	卅	±	-	-	-	-

表 42

血清 (吸収)	胃癌抗原					対 照 胃潰瘍抗原	
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:2	1:4
11号血清	卅	卅	+	±	-	-	-

即ち、前述の胃癌及び胃組織間に見たと殆んど同様に、お互に特異性抗原性を有していることが分るのである。

以上よりして、胃潰瘍組織は胃組織と全く相等しい抗原性を有することが分る。

第四章 第一編の考按

胃癌組織に特異性抗原を見い出さんとして、多数の学者の研究業跡が発表されている。しかし甚だ微弱な臓器特異性抗原中に含まれている癌特異性抗原の証明は仲々困難なことであつて、或る人は之の存在を肯定し、或る人は之の存在を否定し、未だ確定的な説明は見出し得ない所である。

余は凍結法、ホモゲナイザーを利用して抗原を作製し、免疫に際しては、Adjuvant. アトソルヒンを使用し、更に反応試験には、緒方氏法、試験管内飽和吸収法を用ひ、尙生体

内飽和吸収法及び特殊免疫法により、胃癌組織には、胃組織及び胃潰瘍組織に存在しない、或る特異の抗原が存在することを証明した。

従来最も良く用ひられた Uhlenhuth 氏法にては胃癌及び胃組織の抗原性に差異を認めることは出来なかつた。しかし緒方氏法によりては僅ながら明に差異を認め、稀釈価による臓器抗原の区分に重要な役割をはたすものと考へられる。

試験管内飽和吸収法により一応絶対特異性免疫血清を得ることが出来たが、特異性は非常に弱く更に強い特異性免疫血清を得ると、特殊免疫法、生体内飽和吸収法を利用して実験を続けたが、結局比較的特異性免疫血清を得たに過ぎなかつた。

尙胃潰瘍組織の抗原性に関し種々実験の結果胃組織との間に全く差異を認めることが出来なかつた。

第五章 第一編の結論

1. 普通の免疫法によりては Uhlenhuth 氏法にては胃及胃癌組織の抗原性に差異なく、緒方氏法、試験管内飽和吸収法により僅かながら差異を認めた。

2. 凍結法を利用することにより、Uhlenhuth 氏法、緒方氏法に於ては上記と大差なきも、試験管内飽和吸収法により絶対特異性免疫血清を得ることが出来た。

3. 生体内飽和吸収法に依りては比較的特異性免疫血清を得たのみである。

4. 特殊免疫法によるも同様に比較的特異性免疫血清を得たにすぎない。

5. 抗原に物理的・化学的処理を加へても、抗原の特異性を高めることは出来なかつた。

6. 胃組織と胃潰瘍組織との間には抗原性に関して全く差異を認めない。

第一編の文献

1) Bordet, Annal de l'Inst. Pasteur P. 240 1899.
2) Tschistwitsch, Ebenda P. 406 1899.
3) Liepmann, Deutsch. med. Wochenschr. Jg. 28, Nr 51, S. 911, 1902

4) Weichardt, Hygien. Rund schau. S. 491, 1903,
5) 緒方, 第一回衛生学微生物学, 寄生虫病学聯合学会講演 1927,
6) Engel: Deut. med. W. sühr. 1903 Nr. 48 S. 8975

- 7) Kullmann, Berl. Klin. W. schr. 1904 S. 190
 8) Kelling, münch. Wochschr. 1904, Nr 43, S. 1909
 9) 山本, 日本外科学会雑誌 大. 7 17 卷. 12 号 840 頁.
 10) 松浦, 日本産婦人科学会雑誌 昭4, 24卷 125頁
 11) 青木, 東京医学会雑誌昭. 6, 45 卷, 180 頁
 12) 岡, 医学研究, 昭 27, 22 卷, 4 号, 26 頁.
 13) Kister u. Weichardt, Zeitschr. f. med. No. 20 S. 355, 1903
 14) V. Dungern, Centr bl. f. Bact. Bd. 34, S. 355, 1903.
 15) Askoli, Münch. med. Wochenschr. S. 704 1902.
 16) Merteus, Deutch. mcd. Woch. schr. S. 203, 1904.
 17) Hectoen, Jour. of Amer. Ass. Vol. 48, 1922
 18) Strube, Deutsch. med. Woch. schr., S. 425, 1902.
 19) V. Dungern, Centralblat. f. Gyn., Jy. 28, No. 43. S./267.
 20) 操, 福岡医大雑, 第 18 卷, 9 号, 760 頁.
 21) 須賀, 日新医学第 16 卷, 867 頁.
 22) Uhlenhuth, Dentsch. med. woch. schr. S. 1673, 1905.
 23) Obermyer und Pick, Wien klin. woch. schr 1906.
 24) 今井, 日本微生物学会雑誌, 第 9 卷 237 頁.
 25) 奥田, 日本微生物学会雑誌 第 17 卷 1725 頁.
 26) 西沢, 社会医学雑誌. 昭 3. 76 頁.

第 二 編

乳癌、子宮癌及び直腸癌組織の抗原性に就て

岡山大学医学部衛生学教室 (主任 緒方教授)

専攻生 磯 田 義 明

(本論文の要旨は第 62 回岡山医学会総会に於て昭和 27 年 6 月 21 日発表した.)

[昭和 27 年 10 月 25 日受稿]

第一章 諸 論

第一編に於て胃癌組織と胃組織との間の抗原性の差異に就て記載した。しかし第一編に於ては胃癌組織が胃組織に対して抗原性に特異性のあることを実験により証明したのであつて、はたして之の特異性抗原が身体各部に発生した癌組織中に含まれているか、即ち癌組織は発生部位に関係なく癌組織特有の抗原を有しているか、と云ふことに関しては未だ証明されていない。

文献によれば Lehmann-Facins¹⁾ は癌組織より、リポイドを分離し、砂田氏²⁾ は多糖類様物質を分離し、身体各種臓器癌患者血清との間に、沈降反応を調べて、或る一定の陽性の成績を得ていることより或る共通の抗原を

有しているのではないかと予想せしめる。

之等の研究は癌患者血清中に特異性抗体を求めているのであるが、余は癌組織に特異性抗原を求めて、乳癌、子宮癌及び直腸癌組織と胃癌組織を抗原とし、胃組織を対照とし第一編に於て記載した種々免疫血清との間の沈降反応を調べて次の如き成績を得た。

第二章 実験方法並に実験材料

1) 試験動物

2.1kg~2.8kg の成熟家兔を選び免疫を行つた。

2) 免疫原

手術により摘出した。乳癌、子宮癌、直腸癌、胃癌及び胃組織より、出来る限り脂肪組織及び血管を切除し、之を剪刀にて細切し、